

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1899

THÈSE

N^o

336

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 10 Mai 1899 à 1 heure

PAR

Eugène VEECK

ANCIEN EXTERNE DES HÔPITAUX DE PARIS

DE L'HÉMOGLOBINURIE PAROXYSTIQUE ESSENTIELLE

Président : M. POTAIN, *professeur*

Juges : { MM. LANNELONGUE, *professeur*.
LEJARS, { *agrégés*.
MÉRY, {

*Le Candidat répondra en outre aux questions qui lui seront
faites sur les diverses parties de l'enseignement médical*

PARIS

GEORGES CARRÉ & C. NAUD, ÉDITEURS

3, Rue Racine, 3

1899

FACULTE DE MEDECINE DE PARIS

Année 1899

THÈSE

N°

POUR

LE DOCTORAT EN MÉDECINE

Présentée et soutenue le Mercredi 10 Mai 1899 à 1 heure

PAR

Eugène VEECK

ANCIEN EXTERNE DES HOPITAUX DE PARIS

DE L'HÉMOGLOBINURIE

PAROXYSTIQUE ESSENTIELLE

Président : M. POTAIN, professeur

*Juges : { MM. LANNELONGUE, professeur.
LEJARS, { agrégés.
MÉRY, {*

*Le Candidat répondra en outre aux questions qui lui seront
faites sur les diverses parties de l'enseignement médical*



PARIS

GEORGES CARRÉ & C. NAUD, ÉDITEURS

3, Rue Racine, 3

1899

FACULTÉ DE MÉDECINE DE PARIS

Doyen	M. BROUARDEL.
Professeurs	MM.
Anatomie	FARABEUF.
Physiologie.....	CH. RICHET.
Physique médicale	GARIEL.
Chimie organique et chimie minérale	GAUTIER.
Histoire naturelle médicale	BLANCHARD.
Pathologie et thérapeutique générales	BOUCHARD.
Pathologie médicale.....	HUTINEL.
Pathologie chirurgicale.....	DEBOVE.
Anatomie pathologique.....	LANNELONGUE.
Histologie.....	CORNIL.
Opérations et appareils	MATHIAS DUVAL.
Pharmacologie et matière médicale.....	TERRIER.
Thérapeutique	POUCHET.
Hygiène.....	LANDOUZY.
Médecine légale.....	PROUST.
Histoire de la médecine et de la chirurgie	BROUARDEL.
Pathologie comparée et expérimentale	N.
	CHANTEMESSE.
Clinique médicale	POTAIN.
	JACCOUD.
	HAYEM.
	DIEULAFOY.
Clinique des maladies des enfants.....	GRANCHER.
Clinique des maladies syphilitiques.....	FOURNIER.
Clinique de pathologie mentale et des maladies de l'encéphale	JOFFROY.
Clinique des maladies nerveuses	RAYMOND.
	BERGER.
Clinique chirurgicale	DUPLAY.
	LE DENTU.
	TILLAUX.
Clinique ophtalmologique	PANAS.
Clinique des voies urinaires.....	GUYON.
Clinique d'accouchement	BUDIN.
	PINARD.

Agrégés en exercice

MM.	MM.	MM.	MM.
ACHARD.	DUPRÉ.	LEPAGE.	THIROLOIX.
ALBARRAN.	FAURE.	MARFAN.	THOINOT.
ANDRÉ.	GAUCHIER.	MAUCLAIRE.	VAQUEZ.
BONNAIRE.	GILLES DE LA	MÉNÉTRIER.	VARNIER.
BROCA Auguste.	TOURETTE.	MÉRY.	WALLICH.
BROCA André.	HARTMANN.	ROGER.	WALTHER.
CHARRAIN.	LANGLOIS.	SÉBILEAU.	WIDAL.
CHASSEVANT.	LAUNOIS.	TEISSIER.	WURTZ.
DELBET.	LEGUEU.	THIÉRY.	
DESGREZ.	LEJARS.		

Chef des Travaux anatomiques : M. RIEFFEL

Par délibération en date du 9 décembre 1798, l'Ecole a arrêté que les opinions émises dans les dissertations qui lui seront présentées doivent être considérées comme propres à leurs auteurs et qu'elle n'entend leur donner aucune approbation ni improbation.

A MON PÈRE

A MA MÈRE

A MON PRÉSIDENT DE THÈSE
MONSIEUR LE PROFESSEUR POTAIN

MEMBRE DE L'INSTITUT
PROFESSEUR DE CLINIQUE MÉDICALE A LA FACULTÉ
MEMBRE DE L'ACADÉMIE DE MÉDECINE
COMMANDEUR DE LA LÉGION D'HONNEUR

INTRODUCTION

Nous avons rencontré au cours de nos études médicales de précieux amis et d'excellents maîtres.

Le souci des travaux et des leçons s'est atténué de la sympathie du milieu et d'espérances communes.

Nous considérons la Médecine comme une science fort capable de développer en ses adeptes un goût de la vie plus sur, une endurance intellectuelle et physique mieux trempée, le désir pour les autres et pour soi d'un meilleur agrément dans le monde.

Que ne dirions-nous pas de M. le Dr Cuffer dont nous avons eu l'honneur d'être l'externe à l'hôpital Necker ?

C'est auprès de lui que nous avons découvert quel admirable exercice d'intelligence était la Clinique et combien elle prêtait à de l'élégance, à de la sagacité et de quel salut elle était. Nous n'oublierons jamais la bonne grâce de ce maître auprès duquel c'était un plaisir d'une rare qualité, que d'apprendre.

M. le Dr Lucas-Championnière et M. le Dr Routier nous ont enseigné la pratique de cette antisepsie qui permet de tout oser.

Nous avons trouvé auprès de M. le Dr Hallopeau, professeur agrégé à la Faculté de Médecine, une indulgence précieuse. Dans son service si considérable et intéressant, nous

nous sommes appliqué avec curiosité à l'étude des maladies cutanées.

Nous devons à M. le D^r Albert Robin, membre de l'Académie de Médecine le sujet de notre thèse. Nous craignons qu'elle ne soit pas digne d'un tel conseil. Il faudrait en effet qu'elle atteignit un degré de perfection, qu'elle parut avec une intensité lumineuse, une autorité, un art incomparable ; l'on ne saurait être accusé de démeriter dans ce cas.

Le principal est de garder alors une admiration qui peut être utile si elle vous encourage vers l'impossible.

Nous remercions M. le D^r Vaquez, médecin des hôpitaux, qui a bien voulu, par l'intermédiaire de M. Coyon, interne des hôpitaux, nous communiquer ses résultats d'hématolyse, et MM. Coyon, Binet, Bournigault et Bousquet dont les recherches nous ont beaucoup servi.

Enfin nous sommes heureux de l'honneur que nous a fait M. le Professeur Potain en acceptant la présidence de notre thèse, nous lui en témoignons notre profonde reconnaissance.

DÉFINITION DU SUJET

L'hémoglobininurie est un symptôme caractérisé par le passage dans les urines de la matière colorante du sang, donnant aux urines une coloration qui varie du rouge clair au rouge brun et même au rouge noir.

Cette urine peut parfois laisser déposer par le repos un sédiment peu abondant dans lequel on ne rencontre que très peu ou pas de globules rouges ; point important qui la différencie de suite de l'hématurie. L'analyse spectroscopique de cette urine nous montre les bandes d'absorption caractéristique des dérivés de la matière colorante du sang, oxyhémoglobine, méthémoglobine, quelquefois hématine. C'est même la présence de ces différents composés qui avaient fait suivant les auteurs donner au syndrome hémoglobininurie, un nom différent en rapport avec la prédominance de l'un ou de l'autre : hématinurie, méthémoglobininurie et qu'aujourd'hui on désigne sous le terme général d'hémoglobininurie.

L'hémoglobininurie fut signalée pour la première fois par Harley en 1865 sous le nom d'hématinurie, puis par Popper en 1868 qui la définit.

L'hémoglobininurie est un syndrome que l'on rencontre en clinique au cours d'affections diverses, mais qui constitue aussi le symptôme caractéristique d'un état morbide parti-

culier encore aujourd'hui peut connu dans sa pathogénie : l'hémoglobinurie paroxystique essentielle.

L'hémoglobinurie symptomatique se rencontre au cours :

1° D'altération profonde du sang, produite expérimentalement par la transfusion du sang d'un animal à un autre d'espèce différente, par les injections intra veineuses ou sous cutanées de certaines substances : éther, glycérine, eau distillée.

2° Dans diverses intoxications par le naphthol, l'acide phénique, le phosphore, les frictions mercurielles et par certains champignons ;

3° Au cours de maladies infectueuses : hémoglobinurie symptomatique de : icterè grave, scarlatine, fièvre paludéenne, scorbut, variole, typhus, rhumatisme et aussi à la suite de brûlures :

4° Les hémoglobinuries survenant au cours d'une affection rénale, décrite par notre maître M. Albert Robin et se présentant sous trois formes *prébrighitique*, *métabrighitique*, *postbrighitique*. Ces formes peuvent rentrer dans le cadre des précédentes car elles se rencontrent surtout au cours des néphrites infectueuses aiguës.

Quant à l'hémoglobinurie paroxystique essentielle qui attira longtemps la sagacité des cliniciens, nous pouvons dire qu'aujourd'hui encore la cause nous est inconnue. Ayant eu le bonheur d'observer dans le service de M. Albert Robin une petite fille de 12 ans atteinte d'hémoglobinurie paroxystique essentielle à frigore depuis l'âge de 4 ans, nous avons sur ses conseils fait une étude approfondie de la malade, nous avons pu avoir l'analyse chimique des urines et du sang, le chimisme respiratoire espérant y trouver quelques documents utiles au point de vue pathogénique ;

enfin nous avons pu étudier le sang d'après les nouvelles méthodes encore peu vulgarisées non encore entreprises dans l'hémoglobinurie, nous voulons parler de la résistance des hématies et de la tension osmotique du sang, déterminée par l'hématoyse et la cryoscopie. C'est à l'obligeance de M. Vaquez, professeur agrégé à la Faculté que nous devons ces derniers renseignements; nous avons pu rassembler tous ces matériaux, en faire un tout complet qui pourra servir à éclairer un peu la pathogénie et la cause de cette affection; surtout lorsque ces faits se seront vérifiés encore chez d'autres malades.

HISTORIQUE

L'hémoglobinurie paroxystique fut signalée pour la première fois en Angleterre par Harley sous le nom d'intermittent hoëmaturia, puis par Pavy en 1866.

Etudiée en Angleterre, en Allemagne, en Italie par Murri, il faut en France arriver en 1880 pour voir les premières observations dues à Clément, l'année suivante Mesnet signale un nouveau cas et inspire la thèse de son élève Torio.

Depuis cette époque, nombreux sont les travaux publics. En 1888, à la Société médicale des hôpitaux s'éleva une discussion sur la pathogénie de l'hémoglobine qui marque dans l'histoire de cette entité morbide, une date importante. Mais, quoi qu'il en soit, force nous est cependant d'avouer que malgré les recherches nombreuses entreprises sur ce sujet, la cause véritable nous échappe encore, dans quelques cas.

ÉTIOLOGIE

Parmi les causes qui peuvent déterminer la crise d'hémoglobinurie, il y a lieu de distinguer les causes occasionnelles et les causes prédisposantes.

Les premières sont nombreuses, l'accès d'hémoglobinurie peut apparaître à la suite de la marche comme les cas rapportés par Fleischer. M. Albert Robin, à la suite d'exercices violents, d'excès vénériens, d'excès alcooliques, de traumatisme lombaire, de coliques hépatiques, comme dans un cas rapporté par M. le professeur Potain. Mais de beaucoup la cause la plus fréquente est le froid.

Ce fait avait été signalé dès les premières observations, et l'on avait noté la facilité avec laquelle les crises apparaissent à la suite d'un refroidissement.

Nous mêmes dans l'observation que nous rapportons avons constaté que le changement brusque de température, l'exposition à une température de 7 à 8 degrés, même le simple fait de tremper les mains dans l'eau glacée suffisait à provoquer un accès.

L'hémoglobinurie a été observée à tous les âges et surtout chez l'homme.

Les observations de Van Rossem donnent le tableau suivant :

de 5 à 10 ans.....	3 cas
de 10 à 20 ans.....	4 »
de 20 à 30 ans.....	7 »
de 30 à 40 ans.....	8 »
de 40 à 45 ans.....	6 »
de 50 à 60 ans.....	7 »

M. Hénocque dans le Dictionnaire encyclopédique donne la statistique suivante :

1 à 10 ans.....	6 cas
11 à 20 ans.....	6 »
20 à 30 ans.....	12 »
31 à 40 ans.....	16 »
41 à 50 ans.....	4 »
51 à 62 ans.....	7 »

C'est donc, on le voit, à l'âge moyen de 20 à 30 ans et surtout de 30 à 40 que l'hémoglobinurie apparaît.

Pour ce qui est du sexe, elle est plus fréquente chez l'homme.

Van Rossem ne signale qu'un cas chez la femme pour 30 chez l'homme.

Hénocque 8 femmes pour 59 hommes. Ces huit cas se répartissant ainsi : 9 mois, 2 ans 1/2, 9 ans, 16 ans, 35 ans et âge moyen.

Delahaye en 1889, 13 femmes pour 76 hommes.

Notre cas, qui a trait à une petite fille de 4 ans 1/2 puisque la première crise a eu lieu à cette époque vient se surajouter au nombre restreint de ces dernières, et mérite d'être signalé.

Si l'on passe à l'étude des causes prédisposantes, nous voyons que celle-ci sont loin d'être démontrées. Deux seules ont été relevées dans les antécédents : la syphilis, le paludisme.

La syphilis est cause fréquente, on la trouve 15 fois sur

36 dans les observations rapportées, et il s'agit, presque toujours de syphilis acquise.

Deux cas ont été signalés dans ces dernières années ayant trait à la syphilis héréditaire. Celui de Gatze en 1884 et celui de Courtois-Suffit. M. Lépine de Lyon admet d'ailleurs que la syphilis soit la condition *sine qua non* de l'hémoglobinurie.

Le paludisme a été lui aussi signalé nombre de fois dans les antécédents.

En outre bien des médecins frappés des bons effets obtenus par la quinine avaient invoqué aussi l'influence du paludisme.

Mais à notre avis ces faits ne sont pas les seuls, et s'il n'y a pas dans certains cas, de paludisme dans les antécédents, il ne faut pas moins reconnaître que l'accès d'hémoglobinurie se comporte en clinique comme un accès de fièvre paludéenne chez bien des malades.

Stade de frisson avec sensation froid, claquement de dents, puis stade de chaleur avec sueurs et sensation de courbature, de fatigue.

A côté de ces deux causes, on en relate d'autres dans les antécédents, et en 1897, M. Alb. Robin résumait dans un tableau la nature des causes prédisposantes :

Syphilis	11
Syphilis et tuberculose	1
Syphilis et paludisme	1
Impaludisme	4
Impaludisme et rhumatisme	1
Déminéralisation organique	6
Uricémie et déminéralisation exagérée ..	3
Rhumatisme	2
Anémie	2
Alcoolisme	2
Rachitisme	2

Il semble qu'il faille tenir compte, dit M. Alb. Robin, des manières d'être de la nutrition, c'est-à-dire des troubles et la nutrition générale qui ne peuvent être reconnues que par une analyse minutieuse des malades.

M. Alb. Robin a appelé le premier l'attention de ce côté et dans bien des cas il a pu arriver à guérir des hémoglobi-nuries qui semblaient en dehors des ressources de la médecine.

Enfin Sandby a rapporté deux cas d'hémoglobinurie héréditaire.

Cependant, force nous est de l'avouer, il existe encore bien des cas où la cause nous échappe, où les antécédents pas plus qu'un examen approfondi des organes non plus que l'analyse des urines, l'analyse du sang ne nous révèle rien d'anormal.

Tel est le cas que nous rapportons, dont la cause nous passe inaperçue ; peut-être est-elle tangible et ne la voyons-nous pas, faute de connaissances scientifiques encore incomplètes à l'heure actuelle ; mais il n'en est pas moins vrai qu'il est des cas d'hémoglobinurie paroxystique dont la cause première est inconnue.

SYMPTOMATOLOGIE

C'est à la suite d'un refroidissement ou d'une fatigue qu'éclate tout à coup en pleine santé sans aucun symptôme prémonitoire l'accès d'hémoglobinurie. Comme nous le disions plus haut, dans sa forme typique l'accès peut, dans la majorité des cas, être comparé à un accès de fièvre intermittente, c'est peut-être de ce côté qu'il faudra chercher à l'aide des moyens d'investigation plus perfectionnés que ceux que nous possédons actuellement la cause des certaines hémoglobinuries à frigore. Il faut signaler en effet dans cet ordre d'idée les observations de Babès relatant dans la série animale une hémoglobinurie due à un parasite voisin de celui de la malaria.

Après le refroidissement apparaissent au bout d'un temps variable de quelques minutes à 1/2 heure à 3/4 d'heure, divers symptômes, les uns subjectifs, les autres objectifs.

Tout d'abord se présente un premier stade caractérisé par l'apparition d'un ou plusieurs frissons avec claquement de dents, la malade est grelottante, pâlit, les extrémités sont livides, cyanosées. On note un refroidissement appréciable de toute la surface du corps et un malaise général avec courbature, s'accompagnant de maux de tête violents, de tintements d'oreilles, d'éblouissements, de sensation de vertige, de nausées, de vomissements, de sensations douloureuses

dans la région lombaire du côté du rein ou de la rate, irradiant dans le ventre, dans les membres inférieurs — une lassitude envahit la malade qui est en proie à une prostration plus ou moins intense.

Ces phénomènes persistent un temps variable quelques minutes à 1/4 heure, 1/2 heure, quelques heures, suivant la durée, l'intensité du froid ; en même temps apparaissent sur la peau de véritables plaques urticariennes plus ou moins prononcées, du purpura et des symptômes cutanés sur lesquels M. Roques a attiré l'an dernier l'attention à la Société des hôpitaux.

Ces troubles vaso-moteurs cutanés qui apparaissent au début de la crise et s'accompagnent de douleurs vives avaient été signalés par Mackensie.

M. Variot rapportant en 1894 un cas d'hémoglobinurie paroxystique où ils étaient très marqués au niveau des extrémités, les rapprochait de ceux que l'on observe dans l'asphyxie locale des extrémités ou maladie de Raynaud.

Dans notre observation, lors des accès intenses, la petite malade accusait des douleurs vives aux mains et surtout aux pieds et se plaignait d'être gênée par ses bottines, l'examen révélait un œdème marqué des mains et des pieds, œdème qui expliquait la douleur vive des membres inférieurs gênés par la chaussure.

Puis la réaction se fait surtout si la malade a été reportée dans son lit et réchauffée ; la peau devient moite, plus chaude, une crise abondante de sueur survient, la malade éprouve le besoin d'uriner, elle rend une urine d'abord rose pâle ou rouge, urines dont la coloration va s'accroissant de plus en plus ; une lassitude survient et la malade s'endort pour se réveiller complètement rétablie.

Les accès sont, on le conçoit, loin d'être aussi intenses, ils varient suivant le sujet, suivant la crise; tantôt frustes, ils ne se révèlent que par quelques frissons, une sensation de froid et l'émission un quart d'heure, une demi-heure après d'urine rouge; tantôt les accès sont intenses, rappelant l'accès de fièvre paludéenne avec manifestations cutanées très marquées une teinte subictérique des conjonctives; le foie, la rate peuvent être tuméfiés.

L'exposition au froid d'une partie du corps, main ou figure, suffit à déterminer un accès fruste, on ne note que peu de phénomènes généraux, quelques troubles locaux cyanose, sensation de fourmillement, d'engourdissement aux mains, mais toujours la malade émet des urines couleur sirop de groseille. Au moment de l'accès la température s'élève en générale de un ou deux degrés pour revenir à la normale. Le pouls ne suit pas les oscillations de température il reste en général normal, parfois il est un peu dépressible.

Les accès peuvent varier entre une heure et 6 à 8 h.; ils se reproduisent dans certains cas avec la régularité des accès paludéens pendant plusieurs jours ou plusieurs semaines, mais en général à l'occasion de froid. Ils apparaissent l'hiver pour s'espacer et disparaître pendant la belle saison.

CARACTÈRES DE L'URINE

Ce qui caractérise l'hémoglobinurie c'est la coloration rouge des urines qui se manifeste à chaque accès.

Après le frisson, un quart d'heure, une demi-heure après la malade commence à rendre des urines rouges de coloration plus ou moins foncées suivant l'intensité de l'accès, la coloration des urines va en augmentant pour diminuer ensuite et redevenir normale.

Les premières urines sont d'abord la coloration de l'eau rougie, les suivantes deviennent plus foncées, vin de malaga ou couleur rappelant celle du jus de pruneaux. Elles présentent ainsi pendant l'accès une véritable gamme chromatique d'intensité variable et on les a comparées au vin de Porto, au Xérès, au Porter, au sirop de groseille.

Mais toujours ces urines restent limpides, translucides et vues par transparence elles ont une teinte plus ou moins noirâtre.

Ces urines colorées renferment une grande quantité d'albumine, elles ne contiennent ni pigments biliaires, ni globules rouges.

Leur coloration est due à une certaine quantité d'hémoglobine ou même de méthémoglobine dissoute dans l'urine et reconnaissable par l'examen spectroscopique.

On constate en outre par le repos un léger dépôt renfermant des cylindres hyalins, quelques globules rouges mais toujours en faible quantité.

Si nous étudions maintenant en détail ces caractères de l'urine nous voyons que l'examen spectroscopique et microscopique fournissent d'importants renseignements.

Dans les premières observations signalées on avait noté dans les urines la présence de la matière colorante du sang sous forme de cristaux d'hématine, mais c'est à Gscheidlen que l'on doit d'avoir nettement précisé la présence de l'hémoglobine. Cet auteur étudiant au spectroscope l'urine d'un malade de Lebert constatant les deux bandes caractéristiques de l'oxyhémoglobine et la bande unique d'hémoglobine réduite. On sait en effet qu'à l'état normal, l'examen spectroscopique d'un mélange convenablement dilué de

sang et d'eau ou une solution d'hémoglobine au contact de l'air montre un spectre solaire incomplet. L'extrémité rouge est la plus lumineuse, l'extrémité violette est très sombre et on remarque dans le jaune et le commencement du vert deux bandes sombres placées entre les raies D et E de Fraunhofer. Ainsi une partie des rayons jaunes et verts et tous les rayons indigo violets ont été absorbés par la matière colorante du sang.

L'oxyhémoglobine donne donc dans le sang les deux bandes l'une près de D, l'autre près de E, séparées l'une de l'autre par un léger intervalle clair.

Dans le cas d'hémoglobine réduite ces deux bandes disparaissent et sont remplacées par une large bande unique dite bande de réduction ou de Stocke située entre D et E dans l'intervalle clair qui sépare les deux bandes d'oxyhémoglobine. Mais en plus, souvent il arrive que la matière colorante est altérée dans l'urine et l'on note alors la présence de méthémoglobine d'où le nom de méthémoglobinurie donné encore à cette affection.

La méthémoglobine se caractérise par une bande noire entre C et D, plus près de C, par les deux bandes de l'oxyhémoglobine et par une bande près de F.

Dans quelque cas on a pu constater la présence d'hématine vraie se caractérisant par la présence d'hématine acide au spectroscope, et la présence de cristaux.

L'albumine qui accompagne la crise d'hémoglobinurie la précède quelquefois ; elle peut persister après l'accès pendant un temps plus ou moins long et même dans l'intervalle des accès. On a voulu chercher une albumine particulière ; dans un cas, M. Vaquez n'a rencontré que de la sévine, mais on ne peut rien préciser encore actuellement sur

la présence de tel ou tel albumine, car dans deux autres faits rapportés par M. Al. Robin, M. Cloetta rencontra une quantité égale de sévine et de globuline.

Quant au dépôt qui ne manque presque jamais de couleur bien noirâtre, il renferme toujours des débris de cylindres rénaux ; ces cylindres sont tantôt granuleux, tantôt pigmentés, tantôt hyalins.

Le dépôt renferme toujours *peu de globules rouges* et ceux que l'on y rencontre sont souvent altérés.

Les urines acides de densité élevée renferment une quantité durée variable, et parfois mais toujours en petite quantité de la matière colorante biliaire.

Dans l'intervalle des accès l'urine ne présente aucun caractère particulier.

Dans quelque cas une analyse complète des urines nous révèlent des troubles de nutrition profonds qui peuvent être la cause de l'hémoglobinurie ; leur connaissance permet d'instituer un traitement qui est efficace alors ; ce point a été très bien mis en relief par les recherches de notre maître M. Albert Robin.

Reste enfin dans la symptomatologie à parler des différents phénomènes observés du côté du sang, point important on le conçoit car on espéra longtemps trouver la cause de la maladie dans la théorie sanguine.

Nombreux sont les travaux entrepris à ce sujet, et dans ces derniers temps de nouvelles données chimiques sont entrées en jeu ; nous avons pu, grâce à l'obligeance de M. Vaquez, voir ce qu'elles fourniraient dans notre cas.

Les recherches portèrent d'abord sur la numération des globules ; celles-ci montrèrent en effet que pendant et après l'accès le nombre des globules diminue, ce qui ne doit nullement nous étonner.

La richesse globulaire en hémoglobine n'est nullement atteinte, enfin aucune altération histologique de ces éléments n'a été noté non plus que du côté des globules blancs qui ne sont ni augmentés, ni altérés.

Du côté du sérum il faut signaler un symptôme important qui ne se rencontre pas dans toutes les hémoglobinuries mais qui se trouve surtout dans l'hémoglobinurie paroxysmique, c'est la coloration rouge cerise du sérum, *sérum laqué d'Erlich*, qui démontra la constance de l'hémoglobinhémie par une expérience restée célèbre. On sait qu'à l'état normal le sang en se coagulant laisse soudre un sérum en général limpide, clair, d'une coloration vert tendre comparable à celle d'une pomme non mûre, de transparence parfaite. Or, au cours de l'accès d'hémoglobinurie, le sérum se présente avec une coloration rouge cerise due à la dissolution de l'hémoglobine dans le plasma et à sa diffusion dans le sérum.

En dehors des crises le sérum, dit M. Hayem, est encore coloré, mais d'une façon générale, sa teinte est moins accentuée qu'au moment des accès.

Pour d'autres auteurs au contraire, le sérum serait normal en dehors des accès et laqué seulement pendant l'accès.

Quant à la formation du caillot, elle présenterait suivant M. Salle et M. Hayem certains points intéressants, c'est ainsi que le *caillot se formerait rapidement*, mais pour se *redissoudre vite dans le sérum*. En dehors de la crise le caillot ne présente rien d'anormal, il est persistant et se comporte comme celui de toute saignée.

L'analyse chimique du sang elle-même ne donne que des résultats, encore trop peu nombreux pour être pris actuellement en considération.

Nous avons vu avec plaisir MM. Vaquez et Bousquet

chercher à connaître l'équilibre osmotique des globules rouges et leur résistance. Force nous est d'indiquer en quelques mots à cause de la nouveauté de la méthode quelques points particuliers.

On entend par pression osmotique la pression exercée sur les parois d'un vase par un corps en dissolution. Cette pression est d'ordinaire annihilée par la force qui maintient les molécules liquides en masse.

Or, les botanistes avaient les premiers étudiés les phénomènes dus à la tension osmotique et montré que la cellule vivante est soumise aux lois de tension osmotique par rapport aux liquides dans lesquels elle vit et — de Vries — le premier fit de ces phénomènes une étude complète.

C'est à Hamburger que l'on en doit l'application à la physiologie. Cet auteur, étudiant la question de l'isotonie, l'appliqua à la résistance globulaire ; il avait eu d'ailleurs un précurseur en M. Malassez, et M. Lépine de Lyon qui avait inspiré à un de ses élèves, M. Chanel, une thèse sur la résistance globulaire mais à l'aide de méthodes moins exactes, moins rigoureuses.

Après Hamburger, il faut citer les noms de Hedin, Koranyi, Winter, enfin cette année ceux de MM. Vaquez et Bousquet.

L'équilibre osmotique du globule rouge par rapport au liquide naturel ou artificiel dans lequel il se trouve peut être démontré par plusieurs procédés : Le procédé de M. Malassez proposant par la mensuration du volume du globule d'en apprécier les modifications et l'altérabilité. Le procédé d'Hamburger par la centrifugation procédé infidèle.

Le procédé de l'hématulyse que M. Vaquez a perfectionné enfin par la cryoscopique ou méthode de Dresser. La cryos-

copie, c'est-à-dire l'observation de l'abaissement du point de congélation, est en effet basée sur la loi de Blayden à savoir que l'abaissement du point de congélation d'une solution est proportionnelle à la quantité de substance entrée dans la dissolution et pour des substances différentes il est proportionnel à leur point moléculaire.

L'examen cryoscopique des urines plus facile à pratiquer que l'examen cryoscopique du sang (car il faut une certaine quantité de sang), peut renseigner dans une certaine mesure sur la concentration moléculaire du sang.

A l'état normal.

Le chiffre cryoscopique de l'urine oscille entre 1,50 à 2.

Le chiffre cryoscopique du sang est de 0,56.

Dans un cas d'hémoglobinurie paroxytique chez un malade atteint précédemment de paludisme, MM. Vaquez et Marcano ont pratiqué l'examen du sang et cherché la résistance des hématies avant, pendant et après la crise. Voici leurs résultats :

— Examen le 4 juillet, *en dehors de l'accès* :

Hémoglobine.....	12.50
Hématies.....	3.500.000
Leucocytes.....	10.000 1 pour 350

Six heures après, un second examen sur le même sang conserve dans le mélangeur Potain, leur a donné :

Hématies.....	3.000.000
Leucocytes.....	5.000

24 heures après :

Hématies.....	2.830.000
---------------	-----------

— Examen le 6 juillet *pendant l'accès* :

Hémoglobine....	7.5
Hématies.....	3 à 3.200.000
Leucocytes.....	7 à 8.000 1 p. 400

Six heures après :

Hématies	2.650 à 2.800.000	
Leucocytes		1 p. 100

24 heures après :

Hématies	2.000.000
----------	-----------

— Le 30 juillet le malade *étant en parfaite santé* :

Hémoglobine	12 0/0	
Hématies	3.600 à 3.800.000	
Leucocytes	8 à 9.000	1 p. 400

Six heures après :

Hématies	3.150 à 3.200.000
----------	-------------------

24 heures après :

Hématies	2.900.000
----------	-----------

De ces faits on peut conclure :

Que le nombre des hématies diminue (au moment où l'hémoglobine apparaît il est tombé de 3.500.000 à 3.100.000) soit une perte de 400.000 globules. Ce fait avait déjà été signalé par plusieurs auteurs : Gœtze, Koller, Obermayer, Loumeau et Peytoureau.

Que les changements de la teneur en hémoglobine sont très marqués et nullement en rapport avec la diminution des globules rouges. Le jour de la cure, le chiffre de l'hémoglobine mesuré à l'hémochromomètre de Malassez tombe à 7,5 alors que l'avant-veille à l'état normal il était de 12,5.

Que si l'on établit par des chiffres la richesse du sang en éhmoglobine d'après les examens on obtient :

Le 4 juillet, 35 pl. g. 7, par million de globule.

Le 6 juillet, pendant la crise, 23 pl. g. 4.

Le 30 juillet, 33 pl. g. 3.

La crise a donc modifié le taux de l'hémoglobine, et 25 jours après la crise, la rénovation globulaire s'est faite, et

cependant la teneur en hémoglobine est encore inférieur au taux habituel.

De ces observations, il résulte que la crise s'est accompagnée de la destruction réelle d'un certain nombre de globules. Que la quantité d'hémoglobine perdue dépasse la diminution du nombre des hématies et témoigne d'un appauvrissement réel des globules qui ont persisté.

La résistance du sang faite suivant la méthode de M. Malassez a montré que, il y a du cours de l'hémoglobinurie une diminution marquée de la résistance du sang.

Aussitôt avant l'accès	Pendant l'accès	Après l'accès
3.500.000	3.200.000	3.600.000
6 heures après 3.000.000	2.850.000	3.200.000
24 heures après 2.000.000	2.000.000	2.900.000

A l'état normal la dissolution des globules rouges est surtout active les six premières heures et devient plus lente dans les heures qui suivent, et comme le signale M. Malassez il semble que nombre de globules ayant achevé leur carrière physiologique ou étant moins résistants, disparaissent presque de suite alors que les autres hématies persistent et résistent un temps beaucoup plus long.

Dans ce cas la destruction des globules rouges au lieu de subir un temps d'arrêt après les six premières heures écoulées, s'accroît les heures qui suivent, témoignant ainsi de la vulnérabilité plus grande de tous les éléments du sang.

Quant à ce qui est de l'altération de la forme et de l'aspect

des globules rouges, de leur diamètre moyen, les auteurs n'ont rien constaté d'anormal.

Les altérations des éléments figurés du sang telles que nous venons de les rapporter ne sont pas capables à elles seules de nous renseigner sur le lieu de mise en liberté de l'hémoglobininurie. S'agit-il d'une hémoglobinhémie primitive? L'hémoglobininurie est-elle d'origine rénale? C'est ce qu'il est difficile de décider.

ANATOMO-PATHOLOGIE

Il n'existe que peu de résultats des autopsies d'hémoglobinurie paroxytique. M. Hénocque, dans le Dictionnaire encyclopédique des sciences médicales n'en signale que quatre cas et dans ces trois cas on note la présence d'une altération rénale.

Dans le cas d'Hemot « les reins présentaient un aspect tout à fait particulier ; les pyramides ayant conservé leur forme normale et fortement colorées en rouge semblent incrustées dans une masse colloïde uniformément jaune, résistante et dépourvue de vaisseaux.

Les lésions observées dans le cas de Quelliot étaient celles d'une néphrite interstitielle.

Enfin dans un cas d'hémoglobinurie non plus à frigore il est vrai mais chez une brightique, chez une malade de M. Alb. Robin l'examen du rein pratiqué par M. Renaut, donna les résultats suivants :

« La préparation que j'ai examinée répond au pourtour d'une cavité adventice creusée dans le parenchyme rénal et dont le contenu a disparu.

Cette préparation comprend autour de cette cavité une bande de substance rénale assez large pour qu'on puisse conclure qu'à une distance au moins double ou triple de sa largeur le rein était lésé d'une façon similaire à celle dont

il l'est dans la largeur même, il s'agit donc d'une lésion assez étendue.

Elle consiste dans une néphrite intestitulle de cause artévio scléreuse et intéressant la substance médullaire du rein sur les limites de la substance corticale. Nombre de glomérules ont subi la transformation fibreuse, le tissu interglomérulaire et intertubulaire est constitué par des éléments jeunes à la phase muqueuse. Ce tissu occupe les anciens espaces intertubulaires de Ludwig.

Les anciens espaces des tubes contournés ne présentent pas beaucoup de lésions, mais sur cette lésion chronique a évolué manifestement dans *les derniers jours de la vie une autre lésion. Cette dernière consiste dans un œdème aigu congestif.*

Cet œdème aigu congestif ne s'est pas produit diffusément mais par ilots comme dans la néphrite varioleuse. Dans ses limites de nombreux globules blancs ont envahi le tissu conjonctif séparant les tubulis, les globules blancs étaient vivants, actifs. Nombre de glomérules montrent leurs anses vasculaires gorgées de globules blancs. Enfin certains tubes de Henle sont remplis de ces mêmes globules. Dans les points intéressés on croirait avoir sous les yeux une néphrite scarlatineuse. Ce rein déjà lésé par la néphrite intestitielle a été annulé par un coup d'œdème aigu congestif procédant à la façon de celui qui constitue la lésion rénale type de la scarlatine.

Quoique ce cas d'hémoglobinurie ne rentre pas dans l'hémoglobinurie proxytique à frigore, mais dans les hémoglobinuries décrites par notre maître comme hémoglobinurie brightique, on conçoit que les lésions rénales, aient attiré l'attention du côté du rein et fait à M. Alb. Robin un nouvel

argument en forme de l'origine rénale de *certaines variétés d'hémoglobine*.

Enfin, dans un autre cas, M. le professeur Dieulafoy, chez une femme morte en plein accès d'hémoglobinurie, trouva à l'autopsie des reins présentant une couleur sépia très marquée dans toute la substance corticale.

Au microscope, les glomerules étaient indemnes, les cellules troubles des tubes contournés et des anses de Henle présentaient seules une infiltration hémoglobinurique complète ; de grosses granulations hémoglobinuriques se rencontraient dans les parois des tubes.

Ici encore, il s'agit, on le voit de lésions congestives.

OBSERVATION

(PERSONNELLE INÉDITE)

Angèle X, 12 ans.

Couchée salle Vallex. Lit n° 7.

ANTÉCÉDENTS HÉRÉDITAIRES :

Le Père, peintre, est mort il y 11 ans, suite d'un accident. N'eut jamais d'accidents saturnins.

Mère, 43 ans, vivante, n'a jamais été malade, a eu deux enfants vivants.

ANTÉCÉDENTS PERSONNELS COLLAT.

Un frère âgé de 16 ans bien portant.

ANTÉCÉDENT.

Elevée au sein jusqu'à 15 mois.

A marché à 13 mois.

N'a jamais été malade. N'a eu ni rougeole ni coqueluche.

A l'âge de 4 ans on s'est aperçu qu'à la suite d'un refroidissement, l'enfant avait des urines rouges, prise alors de rissons de fièvre ; elle avait été gardée au lit 5 à 6 semaines

sur le conseil du médecin et tout avait disparu. Depuis cette époque, chaque hiver, dès que l'enfant s'expose au froid, une crise d'hémoglobinurie éclate. L'été elle n'est jamais malade.

A l'âge de six ans l'enfant fut conduite à Trousseau où elle resta neuf mois.

En 1898, elle entra à l'hôpital Saint-Louis où elle fut soignée pendant deux mois.

En février 1899 elle entra dans le service de notre maître M. le Professeur Albert Robin.

L'enfant est normalement constituée. On ne note rien de particulier, la taille est de 1^m40, poids 29 kilos 500 gr.

A signaler pâleur de la face, un certain degré d'anémie.

Gardée au lit ou dans la salle, l'enfant est gaie, vive, enjouée. Mais dès qu'on la fait descendre au jardin le matin, ou si elle se lave les mains et le visage à l'eau froide, comme nous l'avons fait aussitôt éclate une crise d'hémoglobinurie.

A trois reprises-lors des crises que nous avons provoqué pour examiner le sang et les urines l'enfant était descendue dans les cours par une température de 6 degrés centigrades pendant vingt minutes, un autre jour lui ayant fait prendre dans la salle un morceau de glace entre les mains, elle fut prise presque aussitôt de frissons très prononcés, de claquement des dents et eut une crise. Au début des accès on note une cyanose de la face, cyanose surtout marquée aux oreilles, aux mains et aux pieds (la mère en amenant l'enfant la comparait aux baromètres en papier que l'on vend ; blanche d'habitude, elle devient d'un bleu-violet au moindre froid ; en même temps on constate un œdème manifeste des pieds et des mains et la présence de plaques urticariennes très nettes et très intenses. Ces plaques apparaissent sur un

œdème nettement circonscrit et s'accompagne d'un prurit assez intense. L'élevure est entourée d'une zone rouge aux contours nettement limités et tranchant sur le périphérie. Ces plaques durent une demi-heure au grand maximum et disparaissent.

En fouillant dans la littérature médicale nous avons trouvé un fait analogue signalé par M. Roques à la Société médicale des hôpitaux en 1896.

L'enfant se plaint de courbature généralisée de maux de tête, de douleurs violentes surtout dans les jambes et les bras.

Pendant la crise nous avons noté une légère augmentation du foie.

Cette crise dure deux ou trois heures, disparaît, l'enfant étant couchée et tenue au chaud ; puis la petite malade s'endort et se réveille ne se plaignant plus d'aucune douleur.

Dix minutes après l'exposition au froid la malade rend une urine hémoglobinurique couleur sirop de groseille et tandis qu'avant la crise on ne notait pas d'albumine, celle-ci apparaît avec la coloration rouge des urines.

Suivant l'intensité de la crise l'hémoglobinurie persiste dix, douze, quinze heures. Elle atteint son maximum quatre à six heures après le début de la crise et va ensuite en diminuant.

Grâce à l'extrême bienveillance de notre maître, M. Albert Robin, et grâce à l'obligeance de MM. Bournigault et Binet, nous avons pu avoir un examen chimique du sang, une analyse des urines, une analyse du chimisme respiratoire.

MM. Vaquez et Bousquet qui ont examiné le sang au point de vue de l'isotonie et de la congélation ont bien voulu nous communiquer leurs résultats. Nous les en remercions bien vivement.

Analyse des urines faites en dehors de la crise
le 4 mars 1899

Volume.....	1.000
Réaction acide.....	
Densité.....	1.019
Résidu organique.....	33.460 pour un litre et pour 24h.
Résidu inorganique.....	11.000
Résidu total.....	44.460
Urée.....	18.610
Acide urique.....	0.410
Azote total.....	10.400
Azote de l'urée.....	8.688
Azote incomplètement oxydé.....	1.712
Matières extractives, incomplète- ment oxydées.....	9.715
Acide phosphorique total.....	1.784
Acide phosphorique des terres.....	0.461
Acide phosphorique des alcalis.....	1.323
Chlore.....	3.703
Chlore évalué en chlorure de sodium.....	6.100

COEFFICIENTS

Coefficient de déminéralisation.....	25 %
Coefficient d'oxydation.....	83
Rapport de l'acide phosphorique à l'azote.....	17
Rapport de l'acide phosphorique terreux à l'acide phosphorique total.....	26
Rapport de l'acide phosphorique au résidu inor- ganique.....	16
Rapport du chlore à l'azote.....	35
Rapport du chlore au résidu inorganique.....	35
Rapport de l'acide à l'urée.....	1:45

Analyse des urines le 11 mars pendant crise violente

Volume.....	730 cubes.
Réaction.....	Acide
Densité.....	1019

	Par litre.	Par 24 h.
Résidu organique.....	32.190	23.499
— inorganique.....	11.200	8.176
Résidu total.....	43.390	31.675
Urée.....	16.280	11.884
Acide urique.....	0.450	0.328
Azote total.....	9.531	6.957
Azote de l'urée.....	7.599	5.547
Azote incomplet oxydé.....	1.932	1.410
Matières azotées incomplètement oxydées.....	5.346	3.903
Matières ternaires.....	6.494	4.741
Acide phosphorique total.....	1.550	1.131
Acide phosphorique des terres.....	0.390	0.284
Acide phosphorique des alcalis.....	1.160	0.847
Chlore.....	3.824	2.791
Chlore évalué en chlorure de sodium..	6.300	4.599
Albumine, hémoglobine.....	3.620	2.643

COEFFICIENTS

Coefficient de déminéralisation.....	26 %.
— d'oxydation.....	79 %.
Rapport de acide phosphorique à Azote.....	16
— phosphorique terreux à acide phosphorique total.....	25
— phosphorique au résidu inorganique.....	13
Rapport du chlore à l'azote.....	40
— du chlore au résidu inorganique.....	34
— de l'acide urique à l'urée.....	1:36

Analyse chimique du sang pris le 4 mars.

En dehors de toute crise

Sang pris par ponction intra veineuse (veine basilique)

Volume.....	20 cubes.
Poids.....	21 gr. 045.
Densité.....	1052
Eau.....	841.85
Résidu inorganique.....	15.154
Résidu organique.....	195.196
Résidu total.....	210.35
Chlore.....	11.57
Hémoglobine.....	14 %

Analyse chimique du sang le 11 mars pendant une crise violente, sang pris par ponction intra-veineuse.

Sang.....	20 cubes.
Poids.....	21.010
Densité.....	1050
Eau.....	853.90
Résidu total.....	206.60
Résidu inorganique.....	13.33
Résidu organique.....	193.27
Chlorures.....	9.30
Hémoglobine.....	12 pour 100

*Analyse du chimisme respiratoire pratiquée le 6 mars 1899,
à 10 heures du matin en dehors de toute crise.*

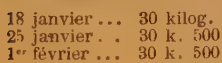
Température	37° 3	
Pouls.....	92	
Respiration	24	
Capacité respiratoire.....	1150	cubes
» » (par c. cube de haut.).	8.2	
C O ² 0/0	4	
O ² 0/0	5	
Ventilation par minute	8151	cent. cubes
Ventilation par kilog. minute ..	276.664	
C O ² produit.....	11.066	
O ² — total	13.833	
O ² absorbé par les tissus	2.767	
Quotient respiratoire	0.800	

*Examen du chimisme respiratoire au cours
d'une crise assez violente*

	21 MARS		22 MARS
	Avant la crise 9 h. 45	Au début de la crise 11 h. 1/2	Endemain de la crise
Pouls	96	72	80
Respiration	18	30	22
Capacité respiratoire ..	1.328 cmc.	1.117 cmc.	1.412 cmc.
Capacité par cent. de haut.	9 cmc. 48	7 cmc. 19	10 cmc. 08
C O ² O/O	2.9	3.6	3.6
O ² O/O	2.7	4	3.8
Ventilation par minute .	9939 cmc.	1.090 cmc	6.642 cmc.
Ventilation par minute . par kilog. de poids	336 cmc. 915	338 cmc. 644	211 cmc. 59
C O ² exhalé	9.770	12.191	7.617
O ² total consommé . . .	9.096	13.546	8.040
O ² absorbé par le tissu	0	1.355	0.423
Quotient respiratoire . . .	1.074	0.900	0.947

L'analyse du chimisme respiratoire semble du premier abord exagérée mais si on le compare aux résultats obtenus chez des enfants, nous voyons qu'en dehors de la crise ce chimisme est normal sauf une légère augmentation de Co₂.

	Fillette de 10 ans.	Fillette de 12 ans.	Fillette de 13 ans 1/2.
Pouls	88	88	96
Respiration	20	17	20
Capacité respiratoire ..	1.176	1.562	1.785
Capacité par cent. de taille	8 c. m. c. 58	10 c. m. c. 73	11 c. m. c. 01
C O ² O/O	4.3	4.2	3.5
O ² O/O	5.3	6.2	4.9
Ventilation par minute .	10.581	7.109	10.388
Ventilation par kilog. minute.	254.167	211.891	247.333
C O ² par kilogr.	10.929	8.999	8.656
O ² total	13.471	13.137	12.119
O ² absorbé par les tissus	2.542	4.238	3.463
Quotient respiratoire . . .	0.811	0.677	0.714



8 février...	31 kilog.
15 février ...	31 k. 500
22 février ...	31 k. 500

1^{re} mars 31 k. 500

Chez un malade âgé de 42 ans atteint d'hémoglobinurie paroxystique et dans les antécédents duquel on notait l'hémophilie, l'impaludisme et la syphilis ; chez qui un refroidissement prolongé et même un simple froid aux pieds suffisaient pour provoquer un accès. Le chimisme respiratoire a montré, une chute subite et considérable des échanges pendant la crise, alors que la capacité pulmonaire était de 3.016 c.m.c. avant la crise, elle tombe pendant la crise à 2.632 c.m.c. Les proportions centesinales de $C O^2$ et de O baissent aussi notablement.

La ventilation subit une dépression importante 6 lit. 7 par minutes, l'acide carbonique tombe de plus de moitié.

	Avant la crise 8 h. 50 du matin.	Pendant la crise 11 h. 1/4 du matin.
Température.....	36.8	36
Pouls.....	76	64
Respirations.....	22	24
Capoute pulmonaire.....	3.016 cmc.	2.632 cmc.
— par centim. taille.	17.13	14.95
$C O^2$ 0/0.....	4.3	3.4
O^2 total 0/0.....	5.3	4.2
O^2 absorbé par les tissus...	1	0.8
Ventilation par minute....	16.171	10.064
$C O^2$ produit.....	695.353	342.176
O^2 total consommé.....	857.063	342.688
O^2 absorbe par les tissus...	161.710	80.512
Ventilation par kil. minute	171.121	106.497
$C O^2$ produit.....	7.358	3.620
O^2 total consomme.....	9.069	4.472
O^2 absorbe par les tissus...	1.711	0.852
Quotient respiratoire.....	0.788	0.811

Chez notre malade *l'examen du sang* que nous avons pratiqué nous a donné les résultats suivants :

1/ Numération globulaire.

Avant la crise.

Globules rouges 1.200.000.

Globules blancs normal.

Richesse en hémoglobine 14 0/0.

Pendant la crise.

Globules rouges 4.750.000.

Globules blancs normal.

Richesse en hémoglobine 12.80/0.

L'examen du sang frais dans la cellule a rigole ne nous a révélé aucune altération des éléments figurés.

Des préparations sèches de sang traitées par l'alcool éther, le sublimé et colorées par l'hématoxyline et l'éosine ne nous ont rien montré d'anormal.

Le sérum est manifestement laqué.

La numération des globules pratiquée au bout de 3 et de 6 heures pour rechercher la résistance comme dans le cas de MM. Vaquez et Marcano ne nous a rien donné, comme ces auteurs l'avaient indiqué, nous avons conservé les globules dans un sérum à 5 0/00 de chlorure de sodium.

Mais il est un point que nous ignorions et qui doit être pris en considération pour obtenir des résultats exacts et pour pouvoir faire la numération au bout de 24 heures, c'est que ce sérum doit être stérilisé et que le sang doit être recueilli aseptiquement. N'ayant pas agi de cette façon nous n'avons accordé aucune valeur aux numérations que nous avons faites au bout de 6, 12 et 24 heures et ne le relatons pas exprès.

Enfin nous avons pratiqué l'examen bactériologique du

sang. Le sang recueilli aseptiquement par piqure dans la veine, à l'aide d'une seringue de 20 centimètres cubes, après avoir fait une pointe de feu sur la peau, ensemencé largement dans divers milieux aérobies et anaérobies n'a donné aucune culture.

Nous avons enfin fait chez notre petite malade l'épreuve de la glycosurie alimentaire pour reconnaître l'état du foie, et l'épreuve de la perméabilité rénale à l'aide de l'iodure de potassium, et encore ici nous n'avons pu déceler la moindre altération du côté de ces organes.

Il n'y avait pas de trace de sucre dans les urines après l'injection de glycose pure.

L'iode apparaissait dans les urines 1/2 heure après l'injection de 0.50 centigrammes d'iodure de potassium. Nous avons recherché l'iode en traitant 10 centimètres cubes d'urine par quelques gouttes d'acide nitrique et d'acide sulfurique et en reprenant par le chloroforme qui se colore en rose.

La tension osmotique du sang pris dans la veine — la tension des urines avant et pendant la crise déterminée par le point de congélation (cryoscopie) a donné à MM. Vaquez et Bousquet :

Sang total.....	$\Delta = 0.58$	(Chiffre normal 0.56).
Urines des 24 h. avant la crise.	$\Delta = 1.09$	} au lieu de 1.50 à 2 chiffre normal
Urines hémoglobine.....	$\Delta = 1.41$	

L'examen du sang pratiqué par M. Vaquez lui a fourni les résultats suivants :

Examen pendant la crise et avant :

Recherche du point où la dissolution totale ou l'hémoglobine se fait.

Avant la crise :

Sang laqué après quelques minutes à 0.36 ‰ Na Cl.

Au moment de la crise :

Sang laqué après quelques minutes à 0.32 % Na Cl.

2° Recherche pour voir si pendant la crise le sérum a un pouvoir hémotolysant sur les globules d'un autre individu.

Individu X. Sang laqué à 0.34 % Na Cl.

Individu X. Sang laqué à 34 % après adjonction du sérum hémoglobininurique à 1/500 ; donc pas de différence appréciable.

Dans le même cas le début de l'hématolyse semblait se faire également au même chiffre.

Le sang a donc ici une tension osmotique un peu au-dessous de la normale ; l'urine est un peu faible mais cela est peut-être du au régime de l'hôpital, l'urine de la crise est plus élevée ; mais ces chiffres ne peuvent être donnés actuellement qu'à titre de documents, car c'est le premier examen de ce genre pratiqué chez une hémoglobininurique.

MARCHE, DURÉE, TERMINAISON

Les accès de l'hémoglobinurie peuvent se reproduire plusieurs fois de suite, devenir intermittents, mais en général ils sont assez espacés, ne reviennent qu'à des intervalles éloignées, surtout lorsque le malade évite l'une des causes : froid, fatigue. Ces accès vont en général en s'espacant, deviennent de plus en plus rares et finissent par se guérir.

Mais les documents manquent encore à l'heure actuelle sur le pronostic. Des quelques malades morts, tous ont été emportés par une affection intercurrente.

D'ailleurs même lorsqu'il se manifeste des accès, la malade peut aller et venir, vaquer sans gêne à ses occupations, mais il faut cependant se souvenir que l'hémoglobinurie est l'indice d'un trouble plus ou moins profond de la nutrition.

DIAGNOSTIC

La coloration anormale de l'urine est le symptôme qui fait reconnaître l'hémoglobinurie, dont le diagnostic, on peut le dire est facile, on ne peut confondre l'hémoglobinurie qu'avec l'hématurie et la différence totale, on le sait, est facile, absence dans le 1^{er} cas de globules rouges, ou avec les urines de l'ictère hémaphéique. Dans ce cas l'examen spectroscopique, la recherche de l'albumine dans les urines permettent de faire le diagnostic.

Reste à se demander si l'on a affaire à une hémoglobinurie paroxystique essentielle.

Ici encore le diagnostic est facile, les antécédents, l'état actuel du malade, la cause occasionnelle (froid, marche, fatigue) annonçant l'apparition de l'accès attirera l'attention. L'hémoglobinurie, nous l'avons vu, peut être symptomatique,

D'une maladie infectueuse, rhumatisme articulaire aigu, ictér grave, scarlatine, variole, scorbut.

Signalons aussi la fièvre hémoglobinurique des pays chauds que l'on rencontre comme manifestation de la forme aiguë de la fièvre paludéenne et que l'on a décrite à tort sous le nom de fièvre bilieuse hématurique souvent même dit Core dans son traité des maladies des pays chauds, l'accès d'hémoglobinurie peut exister avec un accès d'hématurie parasitaire,

ce dernier se reconnaît à la présence des filaires dans le sang ou toxique à la suite d'absorption médicamenteuse ou par empoisonnement ou au cours de lésions rénales hémoglobinuries brightiques dont l'existence a été bien mise en évidence par M. Albert Robin et qui ont été étudiées dans la thèse de l'un de ses élèves, M. Bécart.

Signalons enfin une forme particulière d'hémoglobinurie survenant chez les nouveaux-nés et décrite par Winckel, de Berlin en 1879, maladie qui sévit endémiquement chez le nouveau-né et qui semble être d'origine nettement infectueuse, sans que d'ailleurs l'agent nous soit connu. Cette infection a été encore décrite sous le nom de cyanose apyretique et citérique maligne avec hémoglobinurie.

Mais lorsqu'on se trouve en présence d'une hémoglobinurie paroxystique essentielle, il importe de rechercher soigneusement dans les antécédents de la malade la syphilis et le paludisme ; la détermination de ces infections en effet est d'un utile secours au point de vue du traitement et le diagnostic en est donc nécessaire.

Lorsque ces deux causes auront été éliminées il faudra pousser plus loin encore l'investigation et une analyse chimique complète des urines répétée plusieurs fois, permettra de reconnaître souvent, comme notre maître M. Albert Robin, la montre des troubles de nutrition des plus importantes ou une altération du plasma. Dans un cas en effet, l'étude du chimisme urinaire révéla à M. Albert Robin l'existence de troubles de la nutrition, consistant essentiellement en une déminéralisation exagérée portant surtout sur les matières albuminoïdes de l'organisme avec uricémie manifeste. Ces modifications des échanges interstitiels expliquaient *peut être* l'apparition de l'hémo-

globinurie chez ce jeune homme dont les antécédents héréditaires ou personnels étaient vierges de toute tare morbide.

L'importance de ces troubles nutritifs fut retrouvée chez plusieurs autres malades hémoglobinuriques; mais il faut observer que l'altération du chimisme urinaire n'est pas uniforme, la prédisposition à l'hémoglobinurie peut être créée par des troubles variés de la nutrition.

Chez cinq malades il y avait une augmentation considérable du coefficient de déminéralisation organique (43% au lieu de 30 %).

Enfin l'analyse du sang montre souvent une diminution notable de la proportion des matériaux salins.

Mais il est aussi d'autres cas, comme celui que nous rapportons, où l'analyse des urines et du sang ne révèle rien et où la cause échappe complètement.

PATHOGÉNIE

L'un des points qui attira le plus l'attention des médecins et excita leur sagacité avec d'autant plus d'ardeur que le mystère se laissait moins facilement percer, ce fut et c'est encore la pathogénie de l'hémoglobinurie. Quelle est en effet la nature de cette affection ? Quel est son siège et quel est le mécanisme qui préside à la succession de ses phénomènes ?

Tout d'abord la première question qui attira l'attention des auteurs fut de savoir si l'on se trouvait bien en présence d'une hémoglobinurie.

La question fut résolue rapidement sans aucun doute par l'affirmative. Van Rossem le premier émit l'hypothèse que l'hémoglobinurie n'était qu'une hématurie dans laquelle les globules étaient détruits dans les urines par suite de la présence de certains produits et en particulier de l'oxalate de chaux.

Des expériences entreprises avaient en effet démontré *in vitro* qu'une solution d'oxalate dissolvait les globules et transformait l'hémoglobine en hématine. Mais la clinique démontra l'inanité de cette théorie ; pour que les globules rouges fussent détruits, il eut fallu que les globules rouges arrivassent dans la vessie et y fussent détruits de suite ou tout au moins fussent détruits dans les tubuli rénaux, et dans ce cas il devait y avoir forcément congestion rénale,

rupture vasculaire et passage des hématies au niveau du rein.

De plus, jamais on ne trouva, même au début de l'accès en recueillant l'urine avec soin la présence de globules rouges, enfin des hématies mises dans une telle urine n'étaient pas détruits. Une série d'expériences instituées par M. Giraudeau montra plus tard d'ailleurs que l'urine ne détruit les globules que lorsque cette urine fermente, fermentation nous le savons due aux microorganismes.

L'urine stérilisée ou recueillie aseptiquement ne détruit nullement les globules.

Puis la théorie nerveuse se fit jour, et certains auteurs pensèrent que sous l'influence du froid la peau devient anémique ; par compensation il se formait une hyperhémie active des reins. Bolkin, de Saint-Petersbourg, crut que cette anémie était favorisée par un fonctionnement anormal des centres vaso-moteurs.

Pour Waburton Begbie, il y avait relation entre l'hémoglobinurie et l'état du foie et des reins ; et les troubles fonctionnels de ces viscères tenaient en même temps à une perturbation du système nerveux. Sous l'influence du froid qui agit sur toute la périphérie et frappe directement les centres nerveux, survient une altération fonctionnelle du foie et une modification de la crase sanguine.

Mais cette opinion dischémie cutanée n'expliquait nullement pourquoi l'hémoglobine quittait le stroma globulaire et d'ailleurs le froid n'était pas seul capable de déterminer l'accès, d'autres causes pouvaient aussi être mises en évidence.

Henrot en émettait l'hypothèse qu'il existait une relation de cause à effet entre la production dans le foie d'un excès d'éléments et la dissolution globulaire dans les vaisseaux.

Brunelle regarde le foie comme point de départ. Le foie est chargé à l'état physiologique de la destruction des globules rouges dont il forme la matière colorante de la bile sous l'influence de la contraction des vaisseaux périphériques recevant trop de globules rouges il ne parviendrait pas à les utiliser au fur et à mesure de leur destruction pour les transformer en bile, dans ce cas l'hémoglobine est reprise sur la veine sus hépatique d'où hémoglobinurie.

A ces hypothèses peu admissibles, devait faire suite la théorie sanguine à laquelle se rattache les noms de : Ponfick, Rodet, Murri, Hayem, Salle.

Pour Ponfick, il y aurait toujours d'abord hémoglobi-némie. A l'état normal l'hémoglobine est absorbée par le foie et transformée en pigment biliaire. Cependant si la proportion d'hémoglobine dissoute dans le plasma et par trop forte celle-ci n'est pas absorbée par le foie et passe dans les urines.

Pour Murri, la cause première serait dans les organes producteurs de globules rouges. Ceux-ci naîtraient et circuleraient avec une résistance moindre qu'à l'état normal aux agents dissolvants en particulier à l'acide carbonique.

Par suite d'un état d'épuisement excessif des centres nerveux il se produirait sous l'influence du froid par phénomène vaso-moteurs une stase généralisée. Cette stase déterminerait une augmentation de l'acide carbonique qui agirait sur les hématies vulnérables.

Salle à la Société médicale des hôpitaux en 1888 résumait d'une façon remarquable les preuves de l'hémoglobinurie, maladie du sang.

La coagulation du sang est rapide mais reste incomplète, le caillot est mou, friable, se liquéfie facilement, le sérum est toujours coloré par l'hémoglobine. Pour lui le point de

départ de cette altération indéniable du sang réside dans une lésion qualitative du plasma qui a entraîné l'altération qualitative et quantitative des globules, l'hémoglobine se dissout parce qu'elle subit l'influence nocive d'un milieu anormal.

Pour cet auteur c'était une névrose vaso-motrice d'origine et de nature hémopathique ayant pour caractère d'être constant et de présenter des exacerbations paroxystiques sous l'influence de causes extérieures agissant sur la peau.

Le sang toujours hémoglonhémique agit constamment sur la sensibilité de l'endocarde en irritant le nerf dépresseur de Cyon d'où résulte d'une façon permanente une vaso dilatation des organes splanchniques. Cette irritation continue amène bientôt l'hypérexcitabilité des centres vaso-moteurs et l'exagération permanente du tonus musculaire.

L'action brusque du froid entrant en jeu, la vaso constriction atteint son maximum et ainsi s'explique les symptômes du premier stade, oligurie, albuminurie, frisson, asphyxie. Le sang devenu asphyxique, agit alors sur les centres vaso-moteurs pour provoquer une vaso dilatation à la peau en maintenant la vaso constriction des organes splanchniques (loi de Dastre et Morat) deuxième stade. Bientôt l'excitation centripète du nerf de Cyon n'est plus contrebalancée par la vaso constriction du début par épuisement nerveux et il s'en suit une vaso dilatation considérable des organes splanchniques.

Enfin l'auteur insistait en outre sur la résistance globulaire qui était modifiée, il y a toujours hypoglobulie prononcée, les globules n'ont aucune tendance à l'empilement.

Cependant la théorie de l'hémoglobinhémie, brillamment défendue, était loin de rallier tous les esprits, dans nombre de

cas la preuve de l'hémoglobinhémie n'avait pu être faite et une nouvelle origine de l'hémoglobininurie était mise en avant : la théorie rénale.

Cette théorie rencontre en effet d'ardents défenseurs qui l'exposent d'ailleurs avec des variantes. Barthels, Bokin, Rosenthal, Rosenbach.

Pour Stephen et Mackensie, il y aurait au moment des accès un spasme cutané rejetant le sang dans les viscères et surtout dans les reins. Comprimés par les glomcules les globules y seraient détruites et la matière colorante passerait dans les tubes urinaires.

Mais quoiqu'il en soit, il faut aujourd'hui reconnaître avec MM. Lépine, Al. Robin et Hayem que l'hémoglobininurie peut être sous la dépendance d'une *altération sanguine* et d'une *altération rénale*.

Dans certains cas un trouble de nutrition persistant se traduit par un excès d'acide urique. Une irritation rénale peut s'établir due à la présence de cet acide urique, et ainsi les deux facteurs insuffisants par eux-mêmes, pourront réunis et dans certaines conditions que nous ignorons encore produire l'hémoglobininurie. Mais à côté existe d'autres cas dans lesquels on ne note rien d'anormal, à quoi les attribuer ? Comment expliquer l'altération sanguine ?

Faut-il ici faire place à la théorie parasitaire et plusieurs faits plaident en faveur d'une hémoglobininurie paroxytique d'origine parasitaire.

D'une part le rapprochement clinique que l'on peut établir entre l'accès de l'hémoglobininurie et l'accès paludéen.

D'autre part la confirmation de l'existence dans la série animale d'hémoglobininurie d'origine nettement parasitaire. Grigoresscu a relaté en 1877 la maladie épizootique qui

existe en Roumanie et Babès en 1888 dans une communication faite à l'Académie des sciences apporta la preuve de la nature bactérienne de cette hémoglobinurie qui sévit sur les espèces bovines.

Mais quelque soit la nature il semble qu'il faille laisser place dit M. Chauffard (communication à la société médicale des hôpitaux en 1898) à une adaptation morbide du système nerveux à un réflexe spécial provoqué par une cause univque le refroidissement. Par exemple Hayem avait lui aussi déjà insisté sur la participation que prend le système nerveux dans la production des phénomènes observés.

Nous ne saurions être entièrement de l'avis de M. Courtois Suffit dans le Manuel de ce médecin lorsqu'il nous dit : « De toute façon la pathogénie serait moins étrange et moins compliquée à l'heure actuelle qu'elle n'a semblé l'être antérieurement, la limitation presque absolue de l'étiologie à la *syphilis héréditaire* ou acquise, les données anatomiques démontrant l'identité dans toutes les variétés d'hémoglobinurie ; le rôle très secondaire du froid qui ne suffit pas à provoquer le paroxysme dès que les malades sont *soumis au traitement spécifique*. L'existence de la syphilis héréditaire est loin d'être retrouvée dans tous les cas et le traitement spécifique qui donne toujours de si merveilleux résultats dans le cas de syphilis héréditaire ou acquise, reste sans aucune action dans bien des cas d'hémoglobinurie.

Mais avec cet auteur nous pensons que le terme à frigore est inexact, et que la dénomination essentielle ne signifie rien. Nombreux sont les cas où le froid n'est pas la seule cause occasionnelle. Quand à la cause première il semble qu'elle soit loin d'être uniforme et que l'hémoglobinurie paroxystique reconnaisse divers facteurs dont certains nous échappent encore actuellement.

TRAITEMENT

Nombreux ont été les traitements essayés contre l'hémoglobinurie et leur nombre, leur variété sont l'indice de l'insuffisance de nos connaissances pathogéniques.

Il faut dans l'hémoglobinurie paroxystique essentielle envisager le traitement de l'accès, le traitement de la maladie elle-même, soit le moyen d'empêcher le retour de ces accès. Le traitement de l'accès se bornera à prescrire le repos au lit, à donner des boissons chaudes.

Quant au traitement de la maladie elle-même, on évitera toutes les causes occasionnelles pouvant amener la production de l'accès, le malade sera couvert, évitera de sortir par les grands froids, il évitera de même toute fatigue physique, tout excès, en un mot, toute cause provocatrice.

Puis on recherchera soigneusement dans les antécédents la syphilis ou le paludisme, contre lesquels lorsqu'ils existeront on instituera le traitement spécifique.

Sulfate de quinine contre le paludisme, sulfate que l'on pourra prolonger longtemps en ordonnant au malade avant chaque repas l'une des pilules suivantes :

Quinine (sulfate).....	{	à 0.10 c'tg.
Poudre de quinquina...		

Pour une pilule.

Contre la syphilis, les préparations hydargyriques seront employées.

Dans bien des cas, on pourra même si le malade nie tout accident primitif instituer ce traitement, car on sait combien sont fréquents les syphiles méconnues.

Si le malade est un anémique ou un chlorotique on donnera la préférence aux préparations ferrugineuses, soit au tartrata ferrico potassique ou à l'oxalate de fer.

Enfin un examen des urines devra toujours être institué, car nous avons vu de quelle importance pouvait avoir cette analyse.

En vertu du vieil adage *naturam morborum curationes ostendunt*, on emploiera dans les cas d'urémie avec excès de dessasimilation azoté, les modérateurs de la nutrition, l'antypirine, le benzoate de soude, qui fixe dans l'économie les éléments du glycocolle pour fermer de l'acide hippurique.

Dans les cas où le trouble nutritif s'accompagne de déminéralisation plasmatique, on aura recours aux poudres salines dont notre M. Robin a donné la formule.

Enfin l'hydrothérapie a donné d'excellents résultats. Dans ce cas à la médication devra être adjoint un régime particulier il faudra surveiller l'alimentation.

Chaque malade sera soumis à un régime avec rapport avec la cause prédisposante.

CONCLUSIONS

L'hémoglobinurie n'est qu'un symptôme pouvant se rencontrer au cours de divers affections. (Hémoglobinurie toxique ou infectieuse — hémoglobinurie secondaires à une affection rénale).

2^o Il existe une variété d'hémoglobinurie décrite sous le nom d'hémoglobinurie paroxystique essentielle, qui se rencontre souvent chez des syphilitiques ou chez des paludéens, et qui survient soit à la suite du froid, le plus souvent, soit à la suite d'un effort physique : marche, course.

L'hémoglobinurie paroxystique se rencontre aussi chez des sujets dans les antécédents desquels on ne note aucun état morbide. Parmi eux, chez les uns l'examen chimique des urines, du sang, de la respiration, peut révéler des troubles de la nutrition importants à connaître.

Chez d'autres, en petit nombre, on ne note aucun fait anormal et la cause nous reste absolument inconnue.

Nous avons espoir peut être en trouver la cause en étudiant le sang d'après les nouvelles méthodes scientifiques ; isotonie cryoscopie, mais, de notre seul cas il serait encore prématuré de conclure.

3^o Le traitement de l'hémoglobinurie par oxystique essentielle, s'adresse :

Soit à la syphilis ou au paludisme, lorsque ces infections seront signalées dans les antécédents ou autres troubles de la nutrition révélés dans certains cas.

25 Mars 1899.

Vu : le Président de la Thèse,
POTAIN.

Vu :

Le Doyen de la Faculté,
BROUARDEL.

Vu et permis d'imprimer :
Le Vice-Recteur de l'Académie de Paris,
GRÉARD.

BIBLIOGRAPHIE

- ARNOULD. — Annales des malad. des organes génitaux urinaires, 1891.
- BARION. — Thèse Paris, 1864. ar. S. hémoglobinuries paroxytiques essentielle.
- BÉRART. — Th. Paris, 1895. Considérations sur l'hémoglobinurie et les hémoglobinuries paroxystiques brightiques.
- BOUSQUET. — Thèse Paris, 1899. Recherches cyroscopiques sur le sérum sanguin. — La Plasmolyse et lisotonée chez les êtres vivants.
- BRUNELLE. — Bulletin médical du Nord, 1891.
- BRYON. — Thèse Paris, 1881.
- CHANEL. — Thèse Lyon, 1880.
- CHAUFFARD. — Société médicale des hôpitaux, 1895.
- P. CHERON. — Gazette des hôpitaux, 1890.
Union médicale.
- DELABROSSE. — Thèse Paris, 1889.
- GIRAUDREAU. — Archives générales de médecine, 1889.
- HAYEM. — Du sang. humain, 188.
- HAYEM. — Gaz. hebd. de médecine, 1889.
- HÉNOCQUE. Arttit. dict. encyclopédique des Sc. médicales, Tome VI.
- HÉROTA. — Union médicale, 1893.
- LENOBLE. — Thèse Paris, 1898. Caractères sémiologèques du caillot et du sérum.
- LÉPINE. — Revue mensuelle, médecine et chirurgie, 1886.
- LYON. — Société hiologie, 1894.
- RAMLOT. — Revue mensuelle, médecine et chirurgie, 1880.
- RAYER. — Traité malad. des reins, 1847.
- AL. ROBIN. — Etude sur l'hémoglobinurie. Paris, 1888.
Traitement de l'hémoglobinurie, Bulletin thérapeut., 1897.
Traité de thérapeutique, 1895.
- ROQUES. — Société médecine hôpitaux, Tome 98.
Société médicale des hôpitaux, 1888. (MM. MESNET, HAYEM, ROHIN, BUCQUOY, SALIE, LEPÈNE).
- TORIO. — Thèse, Paris, 1881.
- VARIC. — Journ. cliniq. et thérapeut. infantit., 1894.
- VAQUEZ et BOUSQUIT. — Presse médicale, Avril, 1899.
- VAQUEZ et MARCANO. — Archives de médecine, 1896.

